

12

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1919

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Léonie GILLOT

De la Faculté de Médecine de Paris,
Externe des Hôpitaux,
Licenciée ès-sciences.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

**L'INFECTION TYPHIQUE
EXPÉRIMENTALE**

(SOURIS BLANCHE - VOIE INTRA-PÉRITONÉALE)

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. J. THIROLOIX,
HOPITAL DE LA PITIÉ (1916-1918).

Président : F. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

—
1919

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESSEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS		MM.
Anatomie.		NICOLAS
Anatomie topographique.		N.
Physiologie.		CH. RICHERT
Physique médicale.		WEISS
Chimie organique et Chimie générale.		DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.		N.
Pathologie et Thérapeutique générales.		ACHARD
Bactériologie.		BEZANCON
Pathologie interne.		VAQUEZ
Pathologie chirurgicale.		N.
Anatomie pathologique.		LETULLE
Histologie.		PRENANT
Opérations et appareils.		N.
Pharmacologie et matière médicale.		POUCHET
Thérapeutique.		CARNOT
Hygiène.		CHANTEMESSE
Médecine légale.		N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		N.
Pathologie expérimentale et comparée.		ROGER
Clinique médicale.		WIDAL
		GILBERT
		CHAUFFARD
		N.
Maladies des enfants.		HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.		PIERRE MARIE
		PIERRE DELBET
Clinique chirurgicale.		QUENU
		LEJARS
		HARTMANN
Clinique ophtalmologique.		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.		LEGUEU
Clinique d'accouchements.		BAR
		COUVELAIRE
		RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique.		N.
Clinique chirurgicale infantile.		AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.		ALBERT ROBIN
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance.		MARFAN.
Clinique des maladies infantiles.		TEISSIER

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SCHWARTZ (A)
BRUMPT	LABBE (HENRI)	MULON	SICART
CAMUS	LAIGNEU-LAVASTINE	NICLOUX	TANON
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TERRIEN
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TIFFENEAU
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	VILLARET
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	ZIMMERN
GOUGEROT	LEQUEUX	REITTERER	
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR FERNAND BEZANÇON

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

A MONSIEUR J. THIROLOIX

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine,
Chef de service à l'Hôpital de la Pitié.

En témoignage de ma profonde gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage.

M. le Professeur ALBERT ROBIN (1911-12).

Externat.

MM. le Docteur P. BAZY (1912-13).

le Docteur GANDY (1913-14).

Fonctions d'interne pendant la guerre.

M. le Professeur agrégé THIROLOIX (1914-18).

A Monsieur le Docteur COURTOIS

A Monsieur le Docteur TOULOUSE

Médecin en Chef de l'asile de Villejuif.

A MM. les Docteurs AGASSE-LAFONT, Louis BAZY,
A. MARTIN, Noël FIESSINGER et GATELLIER.

Depuis trois années nous avons été témoin, dans le laboratoire de M. J. Thiroloix, à l'hôpital de la Pitié, de recherches concernant l'évolution et le traitement de la fièvre typhoïde.

A l'instigation de notre maître, nous avons étudié plus particulièrement certains points concernant :

1° La virulence variable des cultures ;

2° Les effets du sérum humain sur l'évolution de l'infection éberthienne, chez la souris blanche, effets variables suivant les qualités du sérum, effets paradoxaux, quant au sérum antityphique.

L'animal de choix, pour l'étude de l'infection éberthienne est la souris blanche (1).

L'expérience présente des difficultés énormes, et les causes d'erreur sont nombreuses.

Des expériences pratiquées dans des conditions données révèlent des résultats troublants. De multiples facteurs secondaires interviennent : le mode de préparation du bouillon destiné à la culture ; l'âge et la grosseur des souris ; les incidents de l'inoculation (inoculation partie sous-cutanée et partie intra-péritonéale, piqure des viscères abdominaux).

C'est pour nous mettre à l'abri de toutes ces causes d'erreur possibles que nous avons établi la technique suivante :

Technique.

Une culture de bacille d'Eberth sur agar-agar, fournie par l'Institut Pasteur, renouvelée fréquemment, sert au prélèvement, pour l'ensemencement du bouillon : celui-ci doit toujours être préparé dans des conditions iden-

(1) Fraenkel et Simmonds.

Sirotinin. Beumer et Peiper. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887.

Chantemesse et Widal. — Etude expérimentale sur l'exaltation, l'immunsation et la thérapeutique de l'infection typhique. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.

« En 1887 nous démontrions contrairement à l'opinion de Sirotinin Beumer et Peiper que le bacille typhique doué d'une certaine virulence vivait et se multipliait dans le corps de quelques animaux et qu'on le retrouvait dans le sang, dans les organes, jusque dans le cerveau après l'avoir déposé dans le tissu cellulaire ou le péritoine : le bacille typhique se généralisant ainsi dans le corps de certains animaux détermine donc bien chez eux une infection véritable ».

Sanarelli. — Etude sur la fièvre typhoïde expérimentale. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.

tiques, la bacille d'Eberth se développant avec une intensité dépendant des qualités du milieu.

Un kilogramme de viande de bœuf maigre est mis à macérer à froid, pendant 24 heures dans 2 litres d'eau additionnée de 5 grammes de sel et de 10 grammes de peptone. Ce bouillon est tamisé sur un linge, stérilisé à 120° pendant un quart-d'heure, alcalinisé légèrement avec de la soude (vérifier la réaction au papier de tournesol), stérilisé encore pendant un nouveau quart d'heure. Il est reparti ensuite dans des tubes et des ballons, et stérilisé de nouveau.

Après l'ensemencement, les tubes sont mis à l'étuve à 37° degrés, pendant le temps voulu.

On obtient un liquide légèrement trouble présentant, lorsqu'on l'agite, les ondes opalescentes caractéristiques.

Les souris employées sont, autant que possible, des adultes pesant de 15 à 18 grammes, en moyenne.

L'injection est intra-péritonéale et se pratique avec une aiguille fine (aiguille à Néo-Salvarsan).

Lorsque la quantité de liquide injectée est supérieure à 2 centimètres cubes, il est prudent de placer une ligature au point d'injection, afin d'éviter le reflux à l'extérieur de la cavité abdominale.

Après l'inoculation, les souris sont placées dans un milieu à température constante, sous une couche d'ouate, les animaux injectés étant très sensibles au refroidissement.

Enfin, il est absolument nécessaire de contrôler chaque expérience par des témoins.

Nous avons toujours suivi rigoureusement cette technique afin d'obtenir des résultats aussi exacts que possible.

Virulence des cultures d'après leur âge.

Etant donné le mode d'inoculation (intra-péritonéale) et le genre de recherches, nous avons intérêt à obtenir le maximum d'effet avec le minimum de liquide virulent. Il s'agissait donc de déterminer la culture remplissant cette double condition.

En étudiant systématiquement le pouvoir infectant des cultures, d'après leur temps de séjour à l'étuve, nous sommes arrivés aux conclusions suivantes :

D'une façon générale, les résultats les plus constants sont donnés par des cultures de 12, 24 et 48 heures. Avec elles, le pourcentage de la mortalité croît régulièrement et proportionnellement aux doses employées. A partir de 72 heures, les résultats deviennent variables et inconstants : onze gouttes (1) de culture de 120 heures laissent les souris indemnes, tandis que 5 gouttes les tuent ; 12 et 15 gouttes de culture de 96 heures n'ont pas tué toutes les souris qui peuvent mourir avec 7 gouttes.

Mais une injection forte (1 cm³,5.) tue toutes les souris avec toutes les cultures, quel que soit leur âge, jusqu'à 120 heures.

Pour une dose moyenne (10 gouttes), la virulence

(1) Compte-gouttes normal : 1 cm³ = 20 gouttes.

de la culture décroît nettement lorsque la culture est plus âgée.

10 gouttes de culture de 12 et 24 heures tuent toutes les souris. Avec la même dose de 48 heures, les deux tiers meurent ; et la moitié seulement avec une culture de 72 heures.

Avec des doses très faibles (1 goutte), on a obtenu des morts seulement avec une culture de 24 heures (5 sur 12).

Les autres cultures ne tuent pas les souris à la dose de 1 goutte ; et pour les doses faibles (de 1 goutte à la dose mortelle), la culture de 24 heures a été la plus virulente : c'est avec elle que nous avons déterminé la dose mortelle exacte.

Dose mortelle (1).

La dose mortelle pour une culture de 24 heures, est la dose minimum de cette culture qui tuera toujours les souris lorsqu'elle est injectée dans des conditions toujours semblables.

Nous avons donc repris et complété les recherches précédentes, mais en considérant seulement les résultats obtenus avec la culture de 24 heures.

Ces nouvelles inoculations nous ont permis en même temps d'étudier l'évolution de la maladie chez la souris

(1) Chantemesse et Widal. — De l'immunité contre le virus de la fièvre typhoïde. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888.

« 30 souris reçoivent en injection intrapéritonéale, 4 gouttes de bouillon peptoniséensemencé depuis 3 jours avec des bacilles pris sur une rate humaine et laissé à l'étuve à 37°. Au bout de 36 heures, toutes les souris sont mortes ».

blanche, notions nécessaires à l'interprétation des résultats, en vue de déterminer les effets d'un produit préventif ou curatif.

A 11 h. 30, 2 souris reçoivent une injection intra-péritonéale de culture virulente de 24 heures.

1 souris blanche reçoit III gouttes CT₂₄.

1 souris bleue reçoit V gouttes CT₂₄.

Quelques minutes après l'injection, les 2 souris transpirent abondamment. Une heure après, la souris bleue présente de la diarrhée de teinte ocre.

3 heures et demie après l'inoculation, elle est allongée, les yeux fermés. Les oreilles présentent une teinte cyanosée; l'animal a une respiration saccadée et irrégulière. Elle ne réagit plus lorsqu'on frappe les parois du bocal où elle est enfermée; elle meurt à 4 heures.

L'évolution de la maladie a duré 4 heures et demie.

A l'autopsie, pas de blessures des viscères abdominaux.

L'intestin est distendu par un liquide ocre; la rate grosse présente sur un frottis coloré de nombreux bacilles.

La souris blanche, après un malaise de quelques heures se remet. Elle est très bien portante quelques jours après, et elle a survécu.

La dose mortelle serait-elle comprise entre III et V gouttes?

A 14 heures :

1 souris blanche reçoit V gouttes CT₁₄.

1 souris rouge — V —

1 souris bleue — IV —

La souris rouge meurt à 1 heure;

La blanche, le lendemain, à 11 heures;

La bleue est encore vivante 2 jours après l'inoculation.

L'évolution de la maladie a donc été de 11 heures et 21 heures chez les deux souris ayant succombé à l'infection.

D'après de nombreuses expériences analogues aux précédentes, il résulte que la souris blanche succombe toujours à l'infection éberthienne lorsqu'elle est inoculée avec V gouttes de culture virulente de 24 heures.

Dans la majorité des cas, elle survit à III gouttes. Très rarement, elle meurt avec I goutte, mais alors la durée de l'affection est longue et il est plus difficile d'établir une relation de cause à effet entre l'infection et la mort.

Avec la dose mortelle de V gouttes, l'évolution a une durée variable. Nous avons obtenu les chiffres suivants : 4 heures et demie, 9 heures et demie, 11 heures, 21 heures, 22 heures.

On peut donc dire que la souris blanche aura reçu un produit immunisant ou curatif, lorsqu'elle survivra plus de 22 heures, — ou survivra définitivement après une injection de V gouttes d'une culture virulente de bacilles d'Eberth de 24 heures.

La vaccination antityphique chez la souris blanche.

Comme il a été démontré depuis longtemps (1), la

(1) Chantemesse et Widal. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888. « Expériences de Mai 1887 ».

Beumer et Peiper.

H. Vincent, présenté par Chauveau. — Les bases expérimentales de la vaccination antityphique. *Académie des Sciences*, 1910.

vaccination confère à la souris blanche une certaine résistance.

Nous avons employé successivement :

Du vaccin chauffé (cultures de bacilles d'Eberth de 48 heures chauffées pendant 3 heures à 60°).

Du vaccin provenant du laboratoire du Dr Vincent (cultures tuées par l'éther).

Du vaccin vivant.

A. — Vaccin chauffé.

Un lot de souris reçoit :

Le 10 janvier.	0,4 cm ³ .
19 —	0,6 —
27 —	1 —
4 février.	1 —

Le 11 Février, une de ces souris supporte VII gouttes de culture virulente de 24 heures.

Le 12 Février, une autre souris supporte X gouttes, mais une autre meurt avec XX gouttes.

Le 17 Février, une souris supporte encore VIII gouttes.

Le 19 Février, sur 7 souris injectées avec X gouttes CT₂₄, 2 seulement survivent le 20 Février.

L'immunité acquise par la vaccination existe; mais elle est de courte durée et diminue avec le temps.

Un lot de souris résultant d'expériences antérieures et ayant reçu des doses de culture vivante inférieures à la dose mortelle, reçoivent successivement :

Le 12 février	0,3 cm ³ vaccin chauffé.
21 février	1,5 cm ³ —
2 mars	1,5 cm ³ —

Le 16 Mars, par suite d'une erreur, on injecte 2 centimètres cubes de culture vivante à chaque souris au lieu de 2 centimètres cubes de vaccin chauffé.

Le 18 Mars, sur 36 souris, 8 seulement étaient encore vivantes.

Le 22 Mars, 2 de ces souris survivantes résistent à XII gouttes de culture vivante.

Trois centimètres cubes de vaccin chauffé, injectés en 32 jours ne permettent donc que dans le quart des cas environ, la résistance contre huit doses mortelles.

B. — Vaccin Vincent.

Le 21 Mai, 3 souris reçoivent 1 centimètre cube de vaccin.

Le 22 Mai, 1 centimètre cube CT_{24} .

Les souris sont bien portantes le 23.

Le 26 Mai, une souris reçoit 2 centimètres cubes de vaccin.

Le 27 Mai, elle reçoit 2 centimètres cubes CT_{24} .

Elle est morte le 28.

C. — Vaccin vivant.

Un lot de souris reçoit :

Le 28 février	I goutte CT_{24}
5 mars	II gouttes CT_{24} .
12 —	V —
22 —	V —

Les souris qui ont survécu à I et II gouttes de culture vivante, supportent parfaitement V gouttes le 14^e jour après la 1^{re} injection.

Dans un autre lot de souris, chacune reçoit :

Le 8 mars	I goutte de culture vivante.		
17 —	II gouttes de culture vivante.		
24 —	IV — —		
31 —	VI — —		
13 avril	X — —		
20 —	XV — —		
27 —	XVIII — —		
3 mai	XVIII — —		
10 —	XVIII — —		
13 —	1,5 cm ³ .		
16 —	1,5 — —		
20 —	2 — —		
25 —	2,5 — —		
1 ^{er} juin	3 — —		

Le vaccin, quel qu'il soit, protège toujours la souris contre l'infection éberthienne; mais il la protège peu, et pendant peu de temps, lorsqu'on cesse les injections.

Avec le vaccin vivant, il est nécessaire, pour éviter un pourcentage considérable de morts, au début de la vaccination, d'agir avec la plus grande prudence et de commencer avec des doses inférieures à I goutte.

Mais les souris qui ont survécu aux premières injections acquièrent ensuite une résistance étonnante : elles finissent par supporter 2 et 3 centimètres cubes de culture vivante à condition que cet état de résistance soit entretenu par des doses progressivement croissantes.

Des souris hypervaccinées sont arrivées à recevoir plusieurs fois leur propre poids de culture typhique. L'une d'elles a résisté à 5 centimètres cubes de CT₂₄.

Résultats de l'emploi du sérum de lapin vacciné (1).

Ce sérum est obtenu en préparant des lapins par des injections intra-péritonéales de cultures vivantes répétées à une semaine d'intervalle (injections de 15 à 20 cm³).

Quelques jours après la dernière injection (au moins la 3^e), le lapin est saigné à l'aide d'une aiguille introduite dans la veine marginale de l'oreille. Le sang est recueilli aseptiquement et centrifugé.

Ce sérum agglutine le bacille d'Eberth; mais le sang mis en culture dans un milieu bouillon-bile ne donne pas de bacilles.

Au point de vue préventif, le sérum a une *action manifeste*, mais nous verrons, par la série d'expériences suivantes que cette action *est éphémère*.

Le pouvoir préventif existe déjà au bout de 24 heures.

21 Mai. — 2 souris reçoivent 2 centimètres cubes de sérum de lapin vacciné.

22 Mai. — Ces 2 souris supportent très bien 1 centimètre cube CT₂₄.

8 Mai. — 2 souris reçoivent 2 centimètres cubes de sérum de lapin vacciné.

9 Mai. — Elles résistent à XII gouttes CT₂₄.

Elles sont ensuite capables de supporter :

Le 10 Mai. — XVIII gouttes de CT₂₄.

Le 11 Mai. — 1,5 centimètre cube CT₂₄.

(1) Widal et Chantemesse. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.
Sanarelli. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.

27 Janvier. — 1 souris reçoit 2 centimètres cubes de sérum de lapin vacciné.

4 Février. — Elle meurt avec XII gouttes CT₂₄.

8 Janvier. — Un lot de souris reçoit 1/4 centimètre cube sérum lapin vacciné.

19 Janvier. — Le même lot reçoit 3/10 centimètre cube sérum lapin vacciné.

27 Janvier. — Le même lot reçoit 1 centimètre cube de sérum lapin vacciné.

4 Février. — Le même lot reçoit 1,5 centimètre cube de sérum lapin vacciné.

12 Février. — 1 souris du lot précédemment injecté reçoit VIII gouttes CT₂₄.

Elle les supporte bien; le témoin meurt.

14 Février. — Une autre souris résiste à VIII gouttes CT₂₄.

15 Février. — Une autre souris résiste à IX gouttes CT₂₄.

16 Février. — Une autre souris résiste à X gouttes CT₂₄.

17 Février. — Une autre souris meurt avec VIII gouttes CT₂₄.

L'immunité passive conférée par le sérum de lapin vacciné est épuisée rapidement : au 7^e jour pour l'avant-dernière expérience, — et aux 13^e et 14^e jours pour la dernière.

En supprimant l'intervalle entre les deux injections (sérum et culture), et en mélangeant extemporanément les deux liquides, on obtient des résultats analogues à celui-ci.

19 Février. — 3 souris reçoivent 1 centimètre cube de sérum de lapin vacciné + VIII gouttes CT₂₄.

20 Février. — Elles sont mortes toutes les trois.

L'action du sérum est donc *nulle* lorsqu'il est employé dans ces conditions.

Il en est de même lorsqu'on fait intervenir le sérum de lapin vacciné comme agent curatif.

16 Février. — 4 souris reçoivent VIII gouttes CT₂₄.

30 minutes après, elles reçoivent 1/2 centimètre cube de sérum de lapin vacciné.

17 Février. — 3 sont mortes.

18 Février. — La 4^e meurt.

Sérum de souris vaccinées.

Il s'agit de souris ayant reçu en injections intra-péritonéales par doses progressivement croissantes, plusieurs centimètres cubes de culture vivante d'Eberth.

Elles sont égorgées; le sang recueilli est centrifugé.

Relatons l'expérience suivante :

11 Avril, 1 souris blanche reçoit III gouttes CT₂₄.

— 1 — bleue — 1 cm³ sérum de souris vaccinée.

— 1 — rouge — 1 cm³ sérum de souris vaccinée
+ III gouttes CT₂₄.

13 Avril. — Les 2 souris blanche et bleue sont vivantes; la rouge meurt.

Cette expérience montre que le sérum de souris vaccinée injecté seul n'est pas toxique; mais qu'injecté en même temps que la culture, il *accélère l'évolution de la maladie*.

12 Avril. — La souris bleue qui a reçu 1 centimètre cube de sérum la veille, reçoit XII gouttes CT₂₄.

Elle les supporte bien.

Au bout de 24 heures, le sérum de souris vaccinée se comporterait donc comme le sérum de lapin vacciné.

Mais d'autres expériences nous ont démontré l'inconstance des résultats :

13 Avril. — 5 souris reçoivent chacune 1 centimètre cube de sérum de souris vaccinée.

14 Avril. — Ces souris reçoivent chacune XII gouttes CT₂₄.

15 Avril. — 3 sont mortes.

Les souris ne supportent pas mieux l'injection de culture vivante lorsqu'elles ont reçu préventivement du sérum de souris vaccinées par des cultures d'Eberth tuées par l'éther.

Méta sérum.

Constatant l'effet peu accusé des injections de sérum d'animaux vaccinés, sur l'évolution de l'injection typhique, M. J. Thirolloix chercha le résultat du passage du sérum antityphique par l'organisme d'un autre animal.

La souris recevait le sérum de lapin vacciné et son sérum (méta sérum) était injecté à une autre souris.

Voici, parmi les expériences pratiquées quelques-unes d'entre elles. Jamais les résultats n'ont pu être obtenus plus démonstratifs.

20 Mai. — 3 souris reçoivent 2 centimètres cubes de sérum de lapin vacciné.

21 Mai. — Ces 3 souris sont tuées.

Le sérum obtenu est injecté à 2 souris qui reçoivent en même temps VIII gouttes de CT₂₄.

23 Mai. — Ces 2 souris sont encore vivantes, tandis que les témoins sont morts.

27 Mai. — 3 souris reçoivent 2 centimètres cubes de sérum de lapin vacciné,

29 Mai. — Elles sont tuées.

Leur sérum est injecté à 1 souris + XI gouttes de CT₂₄.

Cette souris meurt dans la nuit du 30 au 31,

Le témoin est mort le 30.

Dans le même ordre d'idées et avec le même insuccès, nous avons essayé d'entraver l'évolution de l'injection typhique par le produit suivant :

Des souris hypervaccinées (elles ont reçu jusqu'à plus de deux fois leur poids de culture vivante) sont mises à mort. Leur sérum est injecté à une 2^e série de souris dont les rates broyées et mélangées au sérum sont injectées avec une dose mortelle de culture vivante à un 3^e lot de souris.

En résumé, d'après les expériences précédentes, l'évolution de l'infection conférée à la souris par injection intra-péritonéale d'une dose mortelle de culture d'Eberth de 24 heures est entravée, lorsque la souris a reçu *préventivement* en injection intra-péritonéale du *vaccin typhique ou du sérum de lapin vacciné*.

Le sérum de lapin vacciné injecté en même temps que la culture, le sérum de souris vaccinées, quel que soit le mode d'emploi, sont *inefficaces*.

Contrairement à ce qu'on aurait pu prévoir, c'est *aux sérums normaux*, et surtout au *sérum humain* injecté dans certaines conditions qu'il faut s'adresser pour annihiler l'infection éberthienne chez la souris blanche.

Sérum de lapin normal.

M. le Professeur Thiroloix étudiant l'immunité conférée à la souris par des injections de sérum de lapin vacciné par inoculations intra-péritonéales de cultures virulentes avait été frappé du fait suivant :

Le sérum de lapin normal modifie l'évolution de la maladie.

Voici, à titre confirmatif, les résultats de quelques expériences :

18 Juin. — 6 souris reçoivent III, V, VII, IX, X, XII gouttes de CT₂₄, chaque dose mélangée avec 1 centimètre-cube de sérum de lapin normal. . .

6 témoins reçoivent les mêmes doses de CT₂₄ sans sérum.

19-Juin. — Les 6 témoins sont morts; les 6 souris au sérum sont malades.

20 Juin. — Les souris à IX, X et XII gouttes sont mortes.

21 Juin. — Les souris à V et VII gouttes sont mortes; la souris à III gouttes est en bonne santé.

6 Juin. — 1 souris reçoit X gouttes CT₂₄, mélangées à 2 centimètres cubes de sérum de lapin normal.

Elle meurt 60 heures après l'inoculation.

2 Février. — Avec X gouttes CT₂₄, mélangé avec 2 centimètres cubes de sérum de lapin normal, 1 souris survit 12 heures à son témoin.

On voit donc que *le sérum de lapin normal retarde, atténue l'infection, mais ne l'annihile pas.*

Des expériences sur les sérums normaux ont été entre-

prises et des résultats des plus curieux et des plus constants ont été obtenus avec le sérum humain (1).

Nous les exposerons ci-après :

Pouvoir préventif du sérum humain.

Nous entendons par *sérum humain normal*, du sérum d'individu jeune, n'ayant jamais reçu de vaccination antityphique, et n'ayant jamais eu, antérieurement, d'affection typhoïdique.

Si des doutes existent sur le passé pathologique du sujet, on pratique avec son sang le séro-diagnostic.

Le sang est prélevé aseptiquement avec une aiguille de gros calibre, au niveau d'une veine du pli du coude. Il est recueilli directement dans des tubes à centrifugation, et centrifugé immédiatement.

Il est injecté à la souris dans le péritoine, d'après la technique que nous avons indiquée plus haut pour la culture.

8 Juillet. — 1 souris reçoit 1 centimètre cube S. H.¹⁹ (sérum humain de 19 ans).

9 Juillet. — La même reçoit encore 1 centimètre cube S. H.¹⁹ de même provenance.

11 Juillet. — Elle reçoit VII gouttes de CT₂₁, c'est-à-dire II gouttes de plus que la dose mortelle.

(1) Chantemesse et Widal. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.

« Donc, si le sérum d'anciens typhiques paraît posséder constamment des propriétés curatrices contrairement à l'opinion de Stern, le sérum des sujets indemnes de fièvre typhoïde peut parfois avoir, lui aussi, de puissantes qualités thérapeutiques et immunisantes. Ce sérum, alors même qu'il n'est pas curatif, est capable comme celui des animaux normaux, de prolonger la durée de l'infection typhique expérimentale et de retarder la mort de quelques heures ».

La souris témoin inoculée en même temps meurt le lendemain; — tandis que la souris qui a reçu à deux reprises, à 4 heures d'intervalle, 1 centimètre cube de sérum humain, 48 heures avant l'injection de culture typhique virulente a été protégée contre une dose supérieure à la dose mortelle.

Le sérum humain aurait donc une *action empêchante* sur l'évolution de l'affection éberthienne.

Cette expérience-type a été reproduite de nombreuses fois. En voici quelques exemples :

3 Avril. — 3 souris reçoivent 1 centimètre cube S.H¹⁸.

1 meurt le lendemain des suites de l'injection. .

5 Avril. — Les 2 survivantes reçoivent, la 1^{re}, VII gouttes CT₂₁, la 2^e, VI gouttes CT₂₁.

Elles survivent toutes les deux à l'injection.

8 Mars. — 4 souris reçoivent 1 centimètre cube S.H¹⁹.

9 Mars. — Les mêmes reçoivent 1 centimètre cube du même sérum. .

12 Mars. — 2 de ces souris reçoivent V gouttes CT₂₁.

12 Mars. — 1 de ces souris reçoit VI gouttes CT₂₄.

12 Mars. — 1 de ces souris reçoit VIII gouttes CT₂₄.

2 témoins reçoivent V gouttes CT₂₁.

13 Mars. — Les 2 témoins ainsi que les souris à VI et VIII gouttes meurent.

Les 2 souris à V gouttes sont bien portantes.

25 Juin. — 4 souris reçoivent 1 centimètre cube S.H²².

26 Juin. — Ces souris reçoivent VI, VIII, X et XII gouttes CT₂₁.

4 témoins reçoivent respectivement les mêmes doses.

27 Juin. — Mort des 4 témoins et de la souris à X gouttes.

28 Juin. — Mort de la souris à VIII gouttes (survie : 3 jours).

29 Juin. — Les 2 autres souris restent en bonne santé.

Dans d'autres expériences, les doses de sérum ont été augmentées, ainsi que celles de culture typhique :

17 Octobre. — 3 souris ont reçu chacune 3 centimètres cubes S.H²⁰.

19 et 20 Octobre. — Injection de même dose.

23 Octobre. — Injection respective de 1, 2, 2 cm.² 5 CT₂₃.

Seule, la souris ayant reçu 1 centimètre cube de culture virulente, c'est-à-dire 4 fois la dose mortelle, a survécu.

Une **humanisation** (1) plus intense augmente donc la résistance de la souris à l'infection.

Cette résistance est-elle éphémère ?

17 Octobre. — 3 souris ont reçu chacune 1 centimètre cube S.H²⁰.

19 et 20 Octobre. — Elles reçoivent chaque jour une même dose.

23 Octobre. — 1 des souris reçoit 1 centimètre cube CT₂₁.

24 Octobre. — Elle est bien portante.

25 Octobre. — Les 2 souris restantes reçoivent chacune 1 centimètre cube CT₂₄.

Mortes le 26.

Le pouvoir préventif semble donc avoir disparu au moment de l'inoculation des 2 dernières souris.

(1) Chantemesse et Ramond. — *Société de Biologie*. Séance du 17 Juillet 1897.

M, le Professeur Chantemesse a employé ce mot « humanisation », mais avec un sens différent. L'animal (lapin) reçoit sous la peau tous les 3 ou 4 jours quelques centimètres cubes de sérum humain ou d'urine humaine. Sous le coup de cette « humanisation », l'animal est plus sensible à l'ingestion de bacilles d'Eberth.

1 souris a survécu 40 heures à l'injection de la dose mortelle 10 à 15 jours après l'injection de 1 centimètre cube de sérum humain.

15 Mars. — 3 souris reçoivent 1 centimètre cube S.H¹⁸.

20 Mars. — Les 3 mêmes souris reçoivent 1,5 centimètre cube S.H¹⁸.

22 Mars. — Les 3 mêmes souris reçoivent 2 centimètres cubes S.H¹⁸.

5 Avril. — Ces 3 souris reçoivent :

1 bleue	X gouttes CT ₂₄ .
1 verte	VIII —
1 blanche	VI —

6 Avril. — La souris blanche meurt.

7 Avril. — La souris verte meurt (survie : 48 heures).

La blanche résiste.

La résistance communiquée aux animaux d'expérience s'affaiblit donc, mais elle subsiste encore le 15^e jour.

Dans les expériences précédentes, le temps le plus court entre l'injection préventive et l'inoculation de la culture a été 24 heures.

Nous avons alors cherché si l'action empêchante du sérum humain subsisterait en supprimant l'intervalle entre les deux injections.

Comme nous l'avions pratiqué pour le sérum de lapin, et afin d'éviter les traumatismes résultant de deux injections intra-péritonéales successives, nous avons *mélangé sérum et culture immédiatement avant l'emploi*.

On pourrait objecter que la virulence de la culture

est influencée par la dilution. L'expérience suivante infirme cette hypothèse :

1^{er} Lot.

1 souris blanche reçoit	X gouttes CT ₂₄ .
1 — bleue —	XI —
1 — rouge —	XII —

2^e Lot.

1 souris blanche reçoit	X gouttes CT ₂₄ + 2 cm ³ sérum artificiel.
1 — bleue —	XI — — —
1 — rouge —	XII — — —

Tous les souris du 1^{er} lot meurent dans les 24 heures, ainsi que celles du 2^e lot ayant reçu X et XI gouttes. La survie du la souris rouge reconnaît pour cause le passage, sous la peau, d'une partie du liquide injecté.

Voici quelques expériences montrant l'influence de sérum humain sur l'évolution de l'infection typhique chez la souris blanche, lorsque le sérum et la culture sont injectés en même temps :

15 Mars. — 2 souris reçoivent chacune 1 centimètre cube S. H¹⁶. + VIII gouttes CT₂₄.

2 témoins reçoivent chacune VIII gouttes CT₂₄.

Les 2 témoins meurent le lendemain ; les 2 souris survivent.

29 Mars. — 2 souris reçoivent 1 centimètre cube S. H + VI gouttes CT₂₄.

1 souris témoin reçoit VI gouttes CT₂₄.

Le lendemain, les 2 souris sont bien portantes, le témoin est mort.

4 Juillet. — 6 souris reçoivent V, X, XV, XVI, XVII, XVIII gouttes CT_{24} , avec autant de gouttes de S. H.

6 témoins reçoivent les mêmes doses de CT_{24} .

Le 5, tous les témoins, sauf celui de V gouttes sont morts.

Toutes les souris avec sérum sont vivantes; celles à XVI et XVII gouttes sont malades.

6 Juillet. — Les souris à XVI et XVII gouttes sont mortes; les autres sont bien portantes.

22 Juin. — 6 souris reçoivent respectivement III, V, VII, IX, X, XII gouttes CT_{24} + 4 centimètre cube S. H²⁰.

6 témoins ont reçu les mêmes doses de CT_{24} sans sérum.

Le 23, les 6 témoins sont morts; les autres souris en excellente santé.

1^{er} Août. — 4 souris reçoivent 1 centimètre cube S. H¹⁶ + XVI gouttes CT_{24} .

4 témoins, même dose de sérum, sans culture.

Le 2, les témoins sont morts; les souris en bon état.

10 Août. — 5 souris reçoivent 1 centimètre cube S. H¹⁹ + 2 centimètres cubes CT_{24} .

Le lendemain 11, ces souris sont en parfait état.

13 Août. — 3 souris reçoivent respectivement 1 centimètre cube S. H²⁰, + 1 cm³; 1 cm. 5 et 2 centimètres cubes CT_{24} .

Le 14, excellent état.

14 Août. — 2 souris reçoivent respectivement 1 centimètre cube S. H²⁰, + 2 et 2 cm³ 5 CT_{24} .

Le surlendemain 16, ces souris sont en bon état.

14 Août. — 2 souris reçoivent respectivement 1 centimètre cube S. H¹⁶ + 2 et 2 cm³ 5 CT_{24} .

Ces souris sont en bon état le 16 août.

10 Octobre. — 5 souris reçoivent chacune 1 centimètre cube S. H¹⁹ + 2 centimètres cubes CT₂₄.

Le 11 Octobre, excellent état, après malaise.

13 Octobre. — 3 souris reçoivent respectivement 1 centimètre cube S. H²⁰ + 1 cm³ 4 cm³ 5, et 2 centimètres cubes CT₂₄

Bon état le 14.

14 Octobre. — 2 souris reçoivent respectivement 1 centimètre cube S. H²⁰ + 2 et 2 cm³ 5 CT₂₄.

Le 15 Octobre, excellent état,

14 Octobre. — 2 souris reçoivent respectivement 1 centimètre cube S. H¹⁸ + 2 et 2 cm³ 5 CT₂₄.

Le 15, excellent état.

17 Octobre. — 1 souris reçoit 1 centimètre cube S. H¹⁶ + 2 cm³ 5 CT₂₄.

Le 19 Octobre, bon état.

19 Octobre. — 3 souris reçoivent chacune 1 centimètre cube S. H¹⁶ + 3 centimètres cubes CT₂₄.

Le 20 Octobre, 1 souris morte, les 2 autres en excellent état.

21 Octobre. — 3 souris reçoivent 1 centimètre cube S. H²⁰ + chacune 3 cm³ 5 CT₂₄.

Le 22, elles sont toutes mortes.

Ces dernières expériences montrent la limite de préservation du sérum (3 cm³).

De la série d'expériences précédentes, il résulte donc que le sérum humain jeune a un pouvoir préservatif **énorme**, puisque, introduit dans l'organisme en même temps que la culture, il le protège jusqu'à la dose de

3 centimètres cubes, c'est-à-dire 12 fois la dose mortelle.

Fait très important, les souris sortent immunisées de cette épreuve, et immunisées contre des doses bien supérieures à celles qu'on pourrait injecter à des souris en voie de vaccination par des bacilles vivants, — ou à des souris ayant reçu préventivement la même dose de sérum humain.

Ainsi, rappelons :

22 Juin. — 6 souris ont reçu respectivement 1 centimètre cube S. H²⁰ + III, V, VII, IX, X et XII gouttes CT₂₄.

24 Juin. — Elles sont bien portantes et reçoivent 1 cm³ 5 CT₂₄.

Le 25 Juin, seule, la souris ayant reçu III gouttes le 22 est morte.

1^{er} Août. — 4 souris reçoivent chacune 1 centimètre cube S. H¹⁶ + 16 gouttes CT₂₄.

Le 3 Août, ces 4 souris supportent 2 centimètres cubes CT₂₄.

Conclusion : 48 heures après l'injection du mélange sérum et culture, les souris étaient immunisées contre les doses fortes de 1 cm³ 5 et 2 centimètres cubes de culture vivante.

L'addition au sérum humain de certains produits modifierait-elle ses propriétés immunisantes ?

A. — Le vaccin bacillaire ne l'enrichit d'aucune propriété utile :

25 Juin. — 1 souris a reçu 1 cm³ 5 S. H. + XVIII gouttes CT₂₄ + vaccin bacillaire.

Morte le 27.

B. — Le *sérum de souris immunisée* n'apporte pas de nouvelles qualités au sérum humain.

3 Août. — 1 souris n° 1 reçoit XV gouttes CT₂₄ + 0 cm³ 5 mélange de un tiers de sérum de souris immunisée et de deux tiers SH¹⁶.

1 souris n° 2 reçoit XVII gouttes CT₂₄ + 1 centimètre cube du mélange ci-dessus.

1 souris n° 3 reçoit XVIII gouttes CT₂₄ + 1 centimètre cube du mélange ci-dessus.

Le 4, la souris n° 1 n'ayant reçu que 0 cm³ 5 du mélange est morte; et les souris n°s 2 et 3 sont bien portantes.

C. — Il en est de même *du sérum de lapin immunisé par des injections intra-péritonéales de cultures virulentes de Bacilles d'Eberth* :

4 Octobre. -- 5 souris reçoivent 2 centimètres cubes CT₂₄ + 1 centimètre cube SH²⁴ + V gouttes de sérum de lapin immunisé.

Le 5 Octobre, les 5 souris sont très malades; 1 meurt le lendemain.

Le Sérum humain a-t-il un pouvoir curatif?

L'injection de sérum humain faite un certain temps après l'injection de la culture virulente lorsque l'infection éberthienne est en pleine évolution trouble-t-elle cette évolution?

Nous avons toujours obtenu un résultat *absolument négatif*, et même l'injection de sérum provoque parfois une mort plus rapide que chez le témoin :

22 Octobre. — 2 souris reçoivent à 8 heures X gouttes CT₂₄ ; à 12 heures, 1 centimètre cube S. H.²⁰.

Elles meurent dans la nuit du 23.

28 octobre. — 3 souris reçoivent à 14 heures X gouttes CT₂₄ et respectivement à 16 heures, 2, 3 et 4 centimètres cubes S. H.¹⁹.

Toutes les trois sont mortes dans la soirée.

27 Octobre. — 2 souris reçoivent à 8 heures X gouttes CT₂₄ ; à 12 heures, 1 centimètre cube S. H.¹⁸.

Mortes à 16 heures.

21 Août. — 1 souris reçoit à 14 heures VII gouttes CT₂₄ ; à 17 heures, 1 centimètre cube S. H.

Morte le 22.

A. — L'addition de culture typhique chauffée (*vaccin*) au sérum humain ne l'améliore pas :

26 Octobre. — 4 souris reçoivent à 8 heures X gouttes CT₂₄ ; à 12 heures, 1 centimètre cube S. H.¹⁸ + VII gouttes de vaccin.

Mortes à 16 heures.

B. — L'addition de *culture typhique virulente* au sérum humain amène parfois une mort moins rapide ; mais le pouvoir curateur est nul :

25 octobre. — 4 souris reçoivent à 12 heures X gouttes CT₂₄ ; à 16 heures, 1 centimètre cube S. H.¹⁸ + 0 cm³ S CT₂₄.

Mortes le 28 au matin.

24 octobre. — 4 souris reçoivent à 8 heures X gouttes CT_{24} ; à 12 heures, 1 centimètre cube $S. H^{20} + 0 \text{ cm}^3 5 CT_{24}$.

Le 26, 2 mortes et 2 vivantes.

Nous avons rappelé ces tentatives d'emploi du sérum humain au point de vue curatif, parce qu'elles complètent l'étude générale du sérum humain dans la fièvre typhoïde de la souris blanche.

Nous insisterons maintenant sur les propriétés variables du sérum humain suivant l'état physiologique du sujet producteur de sérum.

Influence de l'âge.

En reprenant les séries d'expériences pratiquées pour la recherche du pouvoir préventif du sérum, nous avons été frappé du fait suivant :

Les résultats toujours identiques, alors que les individus sont jeunes et normaux, semblent être beaucoup moins constants lorsque les sujets sont plus âgés.

Nous avons donc étudié l'influence du sérum d'individus âgés de plus de 40 ans.

Voici les résultats obtenus :

3 Avril. — 1 souris bleue reçoit 2 centimètres cubes $S. H_4^0 + X$ gouttes CT_{24} .

1 souris blanche reçoit 2 centimètres cubes $S. H^{100} + XII$ gouttes CT_{24} .

La bleue meurt au bout de 24 heures, et la blanche au bout de 48 heures.

22 Juin. — 2 souris reçoivent 2 centimètres cubes S. H⁴⁵ + XX gouttes CT₂₄.

Elles sont mortes le 23.

7 Octobre. — 5 souris reçoivent 1 centimètre cube S. H⁴⁵ + 2 centimètres cubes CT₂₄.

Le 8, 4 sont mortes; 1 survit jusqu'au 40.

19 Octobre. — 2 souris reçoivent 1 centimètre cube S. H⁷⁷ + 2 centimètres cubes CT₂₄.

2 souris reçoivent 1 centimètre cube S. H⁷⁷ + 2 cm³ 5 CT₂₄.

Le 21, les deux souris à 2 centimètres cubes CT sont en excellent état, et les souris à 2 cm³ 5 CT sont mortes.

22 Septembre. — 1 souris reçoit 2 centimètres cubes S. H⁴⁵ + XX gouttes CT₂₄.

Elle meurt le 23.

De la série d'expériences précédentes, nous tirons la conclusion : *la puissance préventive du sérum humain diminue quand l'âge augmente.*

Influence de l'état physiologique.

Etudions l'influence du sérum de la femme enceinte :

8 Septembre. — 2 souris reçoivent 2 cm³ 5 de sérum de femme enceinte à terme + XVIII gouttes CT₂₄.

Elles meurent le 9.

12 Septembre. — 2 souris reçoivent 1 centimètre cube de sérum de femme enceinte + XV gouttes CT₂₄.

Le 13, elles sont mortes.

L'effet de ce sérum serait donc nul, mais l'expérience suivante a un résultat différent :

14 Janvier. — 1 souris reçoit V gouttes $CT_{24} + 1 \text{ cm}^3$ 5 de sérum de femme enceinte de 7 mois.

15 Janvier. — Le témoin est mort et la souris au sérum de femme enceinte a survécu.

Influence des sérosités pathologiques.

Les sérosités pathologiques humaines ont un *effet variable*, mais toujours assez peu marqué :

28 Juin. — 2 souris reçoivent XII gouttes $CT_{24} + 2$ centimètres cubes de liquide ascitique (épithélioma primitif du foie).

Survie : 2 jours.

8 Juillet. — 2 souris reçoivent respectivement XII et XVIII gouttes $CT_{24} + 2$ centimètres cubes de liquide ascitique (cirrhose alcoolique du foie).

La survie est d'un jour.

8 Juillet. — 2 souris reçoivent XII et XVIII gouttes $CT_{24} + 3$ centimètres cubes de liquide pleural (cancer secondaire).

Le 9, elles vivent, mais sont très malades; elles meurent le 10.

2 Juillet. — 5 souris reçoivent respectivement III, V, VII, X, XII gouttes $CT_{24} +$ mêmes doses de sérosité pleurale (tuberculose).

5 témoins reçoivent les mêmes doses de culture.

Le 4 Juillet, tous les témoins, sauf celui qui a reçu III gouttes, sont morts. Toutes les souris ayant reçu de la sérosité vivent.

3 Juillet. — 1 souris reçoit XVIII gouttes CT_{24} + XVIII gouttes de sérosité pleurale tuberculeuse.

Malade le 3 et le 4, elle est en bonne santé le 5.

14 Janvier. — 1 souris reçoit V gouttes CT_{24} + 1 cm³ 5 de sérosité pleurale (tuberculose, 15 ans).

1 souris reçoit V gouttes CT_{24} + 3/4 de centimètre cube de liquide pleural (rhumatisme articulaire aigu, 21 ans).

1 souris témoin reçoit V gouttes CT_{24} + 1 cm³ 5 de sérum physiologique.

15 Janvier. — La deuxième souris et le témoin meurent dans la nuit du 14 au 15; la troisième a survécu plus de 24 heures.

14 Janvier. — 2 souris reçoivent 1 centimètre cube de liquide pleural (rhumatisme articulaire aigu, 21 ans).

15 Janvier. — L'une des 2 souris reçoit 1 centimètre cube du même liquide.

17 Janvier. — 1 souris neuve reçoit 1 cm³ 5 de liquide pleural (tuberculose, 52 ans).

18 Janvier. — Chaque souris et un témoin reçoivent V gouttes CT_{24} .

Le témoin et la souris qui n'a reçu que 1 centimètre cube de liquide de pleurésie rhumatismale meurent dans la nuit du 18 au 19; celle qui a reçu à deux reprises différentes le même liquide, meurt au bout de 24 heures et celle qui a reçu 1 cm³ 5 la veille de l'inoculation résiste.

L'origine différente des sérosités influe donc sur les résultats, sans qu'on puisse alors, comme pour le sérum faire intervenir l'âge du sujet : par exemple, la sérosité p leura d'une tuberculeuse âgée (52 ans) semble avoir une action supérieure à celle du liquide pleural d'une rhumatisante jeune (21 ans) : cette dernière sérosité

n'a jamais eu aucun effet, employée à titre préventif ou simultanément avec la culture.

Il est évident que de nombreux facteurs interviennent lorsqu'il s'agit de produits aussi différents et il est impossible à tirer de ces faits d'autres conclusions que les simples constatations suivantes : *Certaines sérosités pathologiques ont une valeur préventive minime, et l'état d'immunité conféré à l'organisme est peu durable.*

Sérum antityphique humain (1).

Nous nommons ainsi :

1° Le sérum d'individus ayant reçu du vaccin typhique..

2° Le sérum de malades atteints de typhoïde en évolution.

3° Le sérum d'individus ayant eu la typhoïde.

Nous avons procédé à une série d'expériences analogues à celles que nous avons pratiquées avec le sérum humain normal.

Exp. 1. — 19 Octobre : 5 souris reçoivent respectivement 0, 5 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 2 cm³ 5 CT₂₄ + 1 cm³ 5 S. H. typhique en défervescence.

Le 20, 4 souris sont mortes; la souris qui avait reçu 0 cm³ 5 de culture meurt dans la nuit du 20 au 21.

Exp. 2. — 21 Octobre : 2 souris reçoivent 0 cm³ 5 CT₂₄ + 1 centimètre cube S. H. typhique en évolution.

(1) Stern. — *Deuts. medicin. Wochenschrift.* 1892, n° 37.

Chantemesse et Vidal. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.

Le 22, elles sont mortes.

Exp. 3. — 25 Octobre : 2 souris reçoivent VII et X gouttes $CT_{24} + 1$ centimètre cube de sérum d'un typhique guéri.

Le 26, la souris à VII gouttes est vivante; celle à X gouttes morte.

Exp. 4. — 17 Octobre : 5 souris reçoivent respectivement 0,5; 1; 1,5; 2 et 2 cm³ 5 $CT_{24} + 1$ centimètre cube S. H. de vacciné.

Le 19, les souris à 0,5, 1 et 1 cm³ 5 CT sont bien portantes; celle à 2 centimètres cubes CT est morte; celle à 2 cm³ 5 très malade.

Exp. 5. — 1^{er} Août : 4 souris reçoivent chacune XVI gouttes $CT_{24} + 1$ centimètre cube S. H¹⁶ normal;

4 souris reçoivent chacune XVI gouttes $CT_{24} + 1$ centimètre cube S. H. hyper-vacciné;

4 souris témoins reçoivent XVI gouttes $CT_{24} + 1$ centimètre cube de sérum artificiel.

Le 2, les 4 souris témoins et celles au sérum anti-typhique sont mortes.

Le 3, les 4 souris au sérum normal sont bien portantes.

Nous voyons donc que le sérum antityphique injecté en mélange avec la culture virulente non seulement ne jouit d'aucune propriété préventive, mais hâte l'évolution de la maladie vers une issue fatale (Expériences 1, 2 et 5).

Pour l'expérience 4, moins probante, il s'agit d'un sujet vacciné depuis plusieurs années.

Cependant, le sérum de typhique en évolution, *injecté seul*, est parfaitement supporté :

Il s'agit dans l'expérience suivante de sérum typhique

en pleine évolution, approximativement au 17^e jour de la maladie :

2 souris reçoivent II gouttes. CT₂₄ + 1 centimètre cube.
S. typhique en évolution.

1 souris reçoit 1 centimètre cube du même sérum.

2 souris témoins reçoivent II gouttes CT₂₄.

Les 2 premières souris meurent au bout de 3 heures et demie.

Les témoins vivent environ 24 heures.

La souris ayant reçu le sérum seul a bien supporté l'injection.

Nous insistons encore sur ce fait paradoxal (et en opposition avec les résultats obtenus par les auteurs précités), le sérum humain antityphique est absolument inactif dans les conditions où le sérum humain normal confère à la souris blanche l'immunité la plus forte contre l'infection typhique, c'est-à-dire lorsque le sérum et la culture virulente sont injectés simultanément.

CONCLUSIONS

On doit tirer les conclusions suivantes des séries d'expériences précédentes :

La souris blanche peut résister à une infection intrapéritonéale d'une dose mortelle d'une culture virulente de bacilles d'Eberth.

1^o Par des injections préventives de vaccin.

2^o Par des injections de sérum humain.

Le pouvoir de résistance acquis par ce deuxième procédé est plus précoce, plus fort et plus durable : (une souris résiste à 2 centimètres cubes de culture virulente lorsqu'elle a reçu des doses progressives d'un vaccin pendant 73 jours ou lorsqu'elle a reçu **1 centimètre cube de sérum humain injecté en même temps que la culture.**

L'action empêchante maxima est bien celle du sérum humain jeune et normal.

Vu : le Président,
BEZANÇON

Vu : le Doyen,
H. ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. POINCARÉ

272

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

